

K. Mohammadi¹, S. Olivier^{1,2},

R. Roussel^{1,2,3}

¹ Service de diabétologie, endocrinologie et nutrition, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris.

² University Denis Diderot, Paris 7, Paris.

³ INSERM, U 695, Genetic determinants for type 2 diabetes and its vascular complications, Xavier Bichat School of Medicine, Paris.

La sitagliptine, inhibiteur de la DPP-IV : un nouvel anti-diabétique oral

La sitagliptine est le 1^{er} inhibiteur de la *dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV)*, nouvelle famille d'antidiabétiques oraux (ADO). Elle stimule l'insulinosécrétion de façon gluco-dépendante, en prolongeant la demi-vie du *glucagon-like peptide 1 (GLP-1)*, en inhibant sa dégradation. La restauration partielle des taux de GLP-1 corrige plusieurs anomalies du diabète de type 2 : insulinosécrétion insuffisante, hyperglucagonémie participant à l'hyperglycémie à jeun et postprandiale. L'effet sur le contrôle glycémique est voisin de celui des autres ADO (diminution de 0,6 % à 1 % du taux d'HbA1c). La tolérance dans les essais cliniques était bonne, proche de celle du placebo. Chez des sujets déjà traités par metformine, associer la sitagliptine permet un contrôle glycémique du même ordre que l'association à un sulfamide hypoglycémiant, sans prise de poids et quasiment sans hyperglycémie.

à dos, montraient toutes une incapacité à maintenir à long terme l'objectif de contrôle glycémique optimal. Les associations ont été moins bien étudiées, et, si au mieux, elles additionnent l'efficacité hypoglycémiant de chaque molécule, elles cumulent aussi les effets secondaires, pour les plus fréquents le risque d'hypoglycémie, la prise de poids et les troubles digestifs. La thérapeutique orale anti-diabétique a donc une marge de progression, et les inhibiteurs de la DPP-IV (*dipeptidyl peptidase-IV*) pourraient combler un manque.

La molécule : la sitagliptine

Qu'est-ce ?

La sitagliptine est un inhibiteur de la DPP-IV, enzyme assurant notamment la dégradation d'hormones d'origine intestinale participant à l'homéostasie glucidique. C'est une petite molécule, rapidement absorbée après prise orale dont la biodisponibilité est bonne (environ 87 %), majoritairement éliminée sous forme inchangée par voie urinaire. Elle n'est ni inductrice, ni inhibitrice des cytochromes classiquement étudiés, en particulier CYP3A4 et CYP2C8. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. La demi-vie apparente est de 12 heures environ, la pharmacodynamique autorisant une seule prise quotidienne de 100 mg de sitagliptine. Il n'y a pas d'accumulation en cas de prises répétées. Il n'y a pas d'interaction avec la composition de la prise alimentaire.

Introduction

Les nouvelles recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de novembre 2006 pour le « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » insistent sur la grande exigence nécessaire vis-à-vis du contrôle glycémique à tout stade de la maladie, mais en particulier dans ses premières années : moins de 6 % d'HbA1c lors de la mise en œuvre isolée des règles hygiéno-diététiques, moins de 6,5 % lorsque l'on a jugé l'introduction d'un médicament nécessaire. Dans les études UKPDS (*United Kingdom prospective diabetes study*) et ADOPT (*A diabetes outcome progression trial*), vastes essais incluant des diabétiques de type 2 de diagnostic récent, les monothérapies, mises dos

Correspondance :

Ronan Roussel

Département d'endocrinologie, diabétologie et nutrition

Hôpital Bichat – 46, rue Huchard
75722 Paris cedex 18

ronan.roussel@bch.aphp.fr

Comment agit-elle ?

La prise alimentaire provoque la sécrétion d'hormones, dont l'insuline, mais aussi des peptides produits par des cellules neuro-hormonales du tractus digestif : parmi eux, le GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) et le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Ces peptides sont responsables de l'effet dit « incrétine », qui est illustré par la courbe de l'insulinémie en réponse à une charge orale en glucose, qui est plus ample que la réponse à une charge intraveineuse en glucose, même si cette dernière est calibrée pour que les glycémies soient identiques dans les deux cas. Autrement dit, le glucose est plus efficace pour faire sécréter de l'insuline quand il passe d'abord par le tube digestif, et ceci est expliqué par la sécrétion de GIP et de GLP-1, qui fonctionnent comme des amplificateurs de l'effet stimulant du glucose sur la cellule β . Ces peptides sont produits quelques minutes après la prise alimentaire, et sont dégradés rapidement (demi-vie : quelques minutes), principalement par la DPP-IV. Au cours du diabète de type 2, la sécrétion de GLP-1 est altérée, et l'action du GIP inefficace, la cellule β est comme GIP-résistante. Ces faits, connus depuis longtemps, ont ouvert des voies thérapeutiques. Lutter contre la GIP-résistance paraît bien difficile. En revanche, restaurer des niveaux satisfaisants de GLP-1 est plus accessible : on ne sait pas bien hyperstimuler les cellules L, qui le sécrètent, mais la classe des gliptines a été développée pour ces propriétés de blocage spécifique de l'activité de la DPP-IV, l'enzyme qui dégrade le GLP-1 : moins de dégradation participe à remonter les taux circulants de GLP-1, et donc à restaurer l'effet incrétine, une plus ample sécrétion d'insuline en réponse à un même stimulus glycémique. La sitagliptine est un inhibiteur très sélectif de la DPP-IV, c'est-à-dire que les constantes d'affinité pour la DPP-IV sont de plusieurs ordres de grandeur supérieures aux constantes d'affinité pour d'autres enzymes de la même famille dipeptidyl peptidase ; c'est un point important en prévision des aspects de tolérance.

Quels sont les effets de la sitagliptine ?

Chez le diabétique de type 2, les taux de GLP-1 sont diminués après prise alimentaire, et l'« effet incrétine » est nettement émoussé. Les traitements par inhibiteurs de la DPP-IV conduisent environ à un doublement de la concentration de GLP-1 actif, à des niveaux restant donc physiologiques [1]. *In vivo*, l'administration intraveineuse de GLP-1 à des diabétiques déséquilibrés diminue leur glycémie, en parallèle à une augmentation de l'insulinémie et une réduction de la glucagonémie. Ceci illustre que les cellules β , mais aussi les cellules α , sont des cibles du GLP-1. Quand la glycémie s'approche de la normale, ces effets sur l'insuline et le glucagon s'amenuisent : le GLP-1 a une action glycémie-dépendante. La prise de sitagliptine conduit à des taux bien inférieurs aux taux pharmacologiques observés dans les conditions expérimentales de perfusion de GLP-1, ou de traitement par des analogues du GLP-1, comme l'exénatide. L'augmentation modérée des taux de GLP-1 sous sitagliptine semble suffire à restaurer les conséquences métaboliques bénéfiques du GLP-1 sur l'îlot. Chez l'animal, des arguments ont été réunis pour soutenir un effet protecteur des incrétines, mais aussi de la sitagliptine, sur les cellules β [2].

Efficacité de la sitagliptine chez l'Homme [3-10]

En comparaison au placebo chez des patients sans hypoglycémiant oral avant l'essai

Aschner *et al.* ont publié fin 2006 un essai sur 741 diabétiques de type 2 déséquilibrés (HbA1c moyenne : 8 %), sans hypoglycémiant, ou arrêtant leur hypoglycémiant sur 10 semaines [3]. Les sujets recevaient alors, après tirage au sort, la sitagliptine 100 mg ou 200 mg une fois par jour, ou un placebo (trois bras) pendant 24 semaines. Au terme de cette période, le taux d'HbA1c était significativement réduit (différence par rapport au placebo) de 0,79 % et 0,94 %, respectivement pour les groupes 100 et 200 mg.

En association à la metformine

Après une phase de traitement par metformine seule, 701 patients, âgés de 19 à 79 ans, HbA1c entre 7 % et 10 % sous metformine seule, ont été tirés au sort, avec un rapport 2:1, entre sitagliptine 100 mg une fois par jour avant le petit-déjeuner, ou placebo, chacun de ces traitements étant associé à la metformine à au moins 1,5 g/j [4]. Les HbA1c moyenne et médiane de départ étaient d'environ 8 %. La différence d'HbA1c était de 0,65 % entre les deux groupes à 24 semaines, [Intervalle de Confiance à 95 %, IC95 % : -0,77 à -0,53], la différence était de 0,24 g/l pour la glycémie à jeun [IC95 % : -0,31 à -0,20] (*figure 1*). La proportion de patients effectivement traités à l'objectif était de 47,0 % sous sitagliptine vs 18,3 % sous placebo pour un objectif d'HbA1c < 7 %, et de 17,2 % vs 4,9 % pour un objectif d'HbA1c < 6,5 %, toutes différences significatives. Dans une autre étude de patients traités par metformine, recevant en plus 100 mg de sitagliptine, cette fois-ci en deux prises par jour, ou le placebo, le profil glycémique a été étudié [7] (*figure 2*). Il évoque clairement un effet retrouvé dans d'autres études, à la fois de réduction de la glycémie postprandiale et de réduction de la glycémie à jeun. De façon intéressante, le rapport pro-insuline/insuline, marqueur biologique de meilleure qualité fonctionnelle des cellules β , s'améliorait significativement chez les sujets recevant, en plus d'un fond commun de metformine, 100 mg de sitagliptine vs placebo. Cet aspect de la réponse à la sitagliptine pourrait être une traduction de l'effet favorable de la sitagliptine sur les caractéristiques histologiques de l'îlot, que l'on a observé chez l'animal. Ceci sera à confirmer dans la durée. L'étude la plus pertinente pour la pratique clinique comparait, chez 1 172 diabétiques de type 2 (âgés de 24 à 79 ans, 6,5 % à 10 % d'HbA1c sous metformine seule, à une posologie minimale de 1,5 g/j), 100 mg de sitagliptine en une prise quotidienne à un sulfamide hypoglycémiant d'utilisation fréquente aux États-Unis, le glipizide, de 5 mg à 20 mg/j (dose moyenne : 10 mg/j), posologie titrée sur l'efficacité et la tolérance, en une prise (5 mg) ou

Quoi de neuf ?

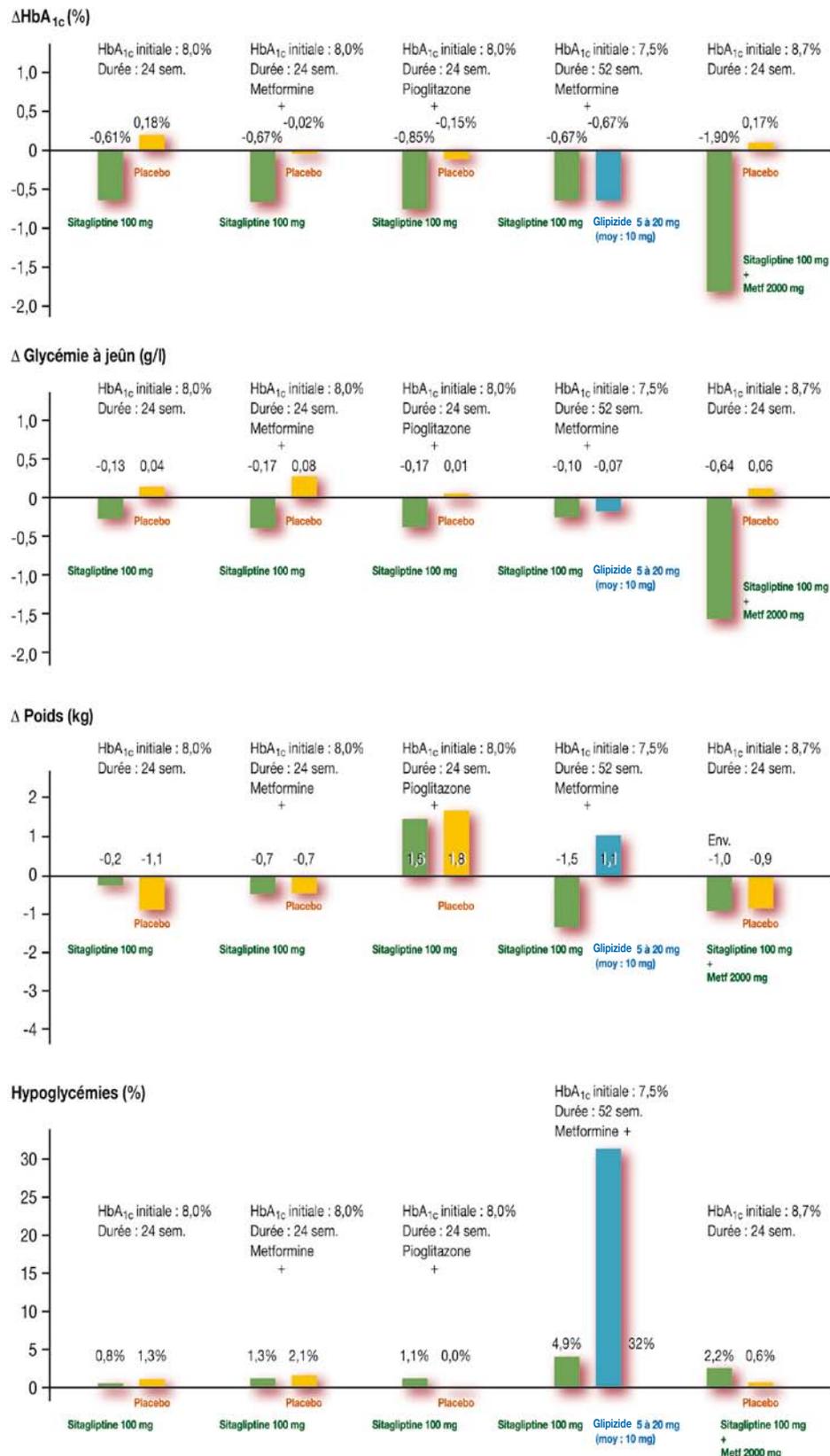


Figure 1 : Résumé des résultats des essais thérapeutiques concernant la sitagliptine 100 mg par jour [Adapté des Réf. 3-6, 8, 10].

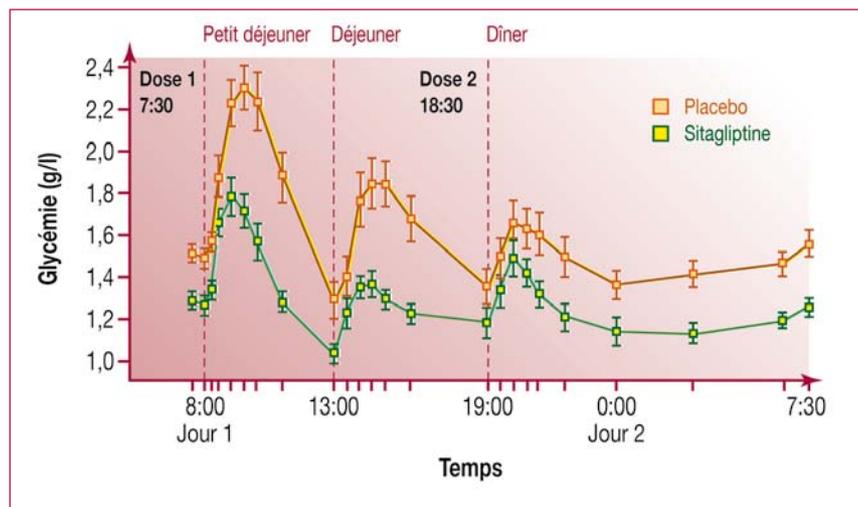


Figure 2 : Profil glycémique sur une journée-test de 28 sujets diabétiques de type 2 (HbA1c : 6,5-9,6 %) poursuivant leur traitement par metformine, après 4 semaines d'association de la sitagliptine 50 mg deux fois par jour ou 4 semaines d'association du placebo (étude en traitement croisé, en double aveugle). La glycémie moyenne pondérée des 24 heures était significativement inférieure sous sitagliptine (-0,33 g/l ; $p < 0,05$), ainsi que la glycémie à jeun (-0,20 g/l ; $p < 0,05$) [Adapté de la Réf. 7].

deux prises (autres dosages) par jour [10]. Les résultats à 52 semaines, en analyse *per-protocole* (en raison de la question posée, de non-infériorité), portaient sur 588 patients sous sitagliptine et les 584 sous glipizide ayant terminé l'étude. Le taux d'HbA1c moyen initial était de 7,5 % ; 75 % des patients étant à moins de 8 %. La variation du taux d'HbA1c est présentée figure 1. À la fin des 52 semaines de l'essai, le taux d'HbA1c avait baissé de 0,67 % [IC95 % : -0,75 à -0,59] dans les deux groupes, de façon similaire. La glycémie à jeun ne montrait pas non plus de différence cliniquement pertinente. La proportion de sujets avec un taux d'HbA1c < 6,5 % à un an était de 29 % dans les deux groupes. Cependant, ici également, le rapport pro-insuline/insuline s'améliorait sous sitagliptine, et se dégradait sous glipizide, ce qui illustre que l'amélioration de ce rapport sous sitagliptine n'est pas simplement l'ef-

fet d'une moindre glucotoxicité, mais peut-être un avantage sur la durée du traitement par la sitagliptine.

Une dernière étude peut également amener à réfléchir sur l'évolution des recommandations. Dans un essai, certes bref, 24 semaines, 1 091 diabétiques de type 2, dont le taux d'HbA1c moyen initial était de 8,8 % sans traitement médicamenteux, ont été tirés au sort entre la sitagliptine 100 mg seule, la metformine 1 000 mg seule ou avec 100 mg de sitagliptine, la metformine 2 000 mg seule ou avec 100 mg de sitagliptine (sitagliptine 100 + metformine 2 000), ou le placebo, soit six groupes parallèles. Par souci de lisibilité, ne sont présentés figure 1 que les résultats des deux groupes sitagliptine 100 + metformine 2 000 et placebo. Globalement, l'association semblait additive dans ses effets de réductions du taux d'HbA1c, la plus grande efficacité revenant à la metformine 1 000 mg + sitagliptine 50 mg,

deux fois par jour : le taux d'HbA1c baissait de 2,07 % [IC95 % : -2,30 à -1,84] par rapport au placebo (figure 1), permettant à 44 % des sujets d'être à l'objectif d'HbA1c < 6,5 %, vs par exemple 20 % seulement sous metformine 2 000 mg/j [8].

En association à la pioglitazone

Après une phase de traitement par pioglitazone seule, 353 patients, âgés de 24 à 87 ans, taux d'HbA1c entre 7 % et 10 % sous pioglitazone seule, ont été tirés au sort avec un rapport 1:1 entre sitagliptine 100 mg une fois par jour avant le petit-déjeuner, ou placebo, chacun de ces traitements étant associés à la pioglitazone à 30 ou 45 mg/j. Les taux d'HbA1c moyen et médian de départ étaient d'environ 8 %. La différence d'HbA1c était de 0,70 % entre les deux groupes à 24 semaines [IC95 % : -0,85 à -0,54], la différence était de 0,18 g/l pour la glycémie à jeun [IC95 % : -0,24 à -0,11]. La proportion de patients effectivement traités à l'objectif était de 23,9 % sous sitagliptine vs 4,6 % sous placebo pour un objectif d'HbA1c < 6,5 % ($p < 0,001$) [6].

En association à un sulfamide hypoglycémiant

Cette possibilité thérapeutique, que le bon sens n'impose pas, a été évaluée au cours d'un essai de 24 semaines, chez des diabétiques de type 2 (441 patients, âgés de 18 à 75 ans, taux d'HbA1c moyen initial de 8,3 %) non équilibrés sous glimépiride, seul ou en association à la metformine. À ce traitement initial, titré selon un algorithme propre à l'étude, était associé, après tirage au sort, la sitagliptine 100 mg en une prise journalière ou le placebo. La sitagliptine, comparativement au placebo, réduisait le taux d'HbA1c de 0,74 % [IC 95 % : -0,90 à -0,57], avec un effet plus marqué chez les sujets sous l'association de glimépiride et de metformine [9].

Tolérance de la sitagliptine chez l'Homme

Selon le rapport de la Commission de transparence (Haute Autorité de Santé)

Les points essentiels

- La sitagliptine est le premier inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV).
- Elle stimule l'insulinosécrétion de façon gluco-dépendante.
- La puissance de l'effet hypoglycémiant est voisine de celle des autres antidiabétiques oraux (diminution de 0,6 à 1 % du taux d'HbA1c).

de juin 2007, dans les études poolées de phase II/III, 3 832 patients ont reçu de la sitagliptine toutes doses confondues, parfois à une dose supérieure à 200 mg/j et 2 786 à une dose de 100 mg/j, et 2 355 un placebo ou un autre traitement [11].

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans la population exposée à la sitagliptine par rapport à la population non exposée ont été :

- les troubles infectieux : 76 vs 74,8 événements pour 100 patients-années ;
- les troubles gastro-intestinaux : 41,8 vs 39,1 événements pour 100 patients-années ;
- les affections rhumatologiques et connectivites : 32,6 vs 31,5 événements pour 100 patients-années.

La fréquence des troubles sanguins et lymphatiques, plus élevée dans le groupe exposé à la sitagliptine 100 mg/j (0,9 % vs 0,3 %, soit 1,5 vs 0,6 événements pour 100 patients-années) a été essentiellement due à des anémies et un déficit en fer.

Les événements indésirables observés avec une fréquence plus élevée dans le groupe exposé à la sitagliptine 100 mg ont été : douleurs abdominales hautes, dyspepsies, frissons, bronchites, rhinopharyngites, abcès dentaires, lésions du ménisque, ostéoarthrites, congestions nasales, dermatites de contact. La fréquence de ces événements était faible en valeur absolue : par exemple, les nausées étaient de l'ordre de 1,1 % sous sitagliptine vs 0,4 % sous placebo.

Dans les études en addition, il n'y avait pas de différence sur la variation pondérale entre la sitagliptine 100 mg/j et le placebo (figure 1). Il n'y avait pas non plus d'effet significatif sur les lipides ou la pression artérielle.

Un point important concerne les hypoglycémies : dans l'ensemble des essais de phase III, la sitagliptine n'était pas associée à un sur-risque d'hypoglycémie. Surtout, dans l'essai en addition à la metformine, en comparaison au sulfamide hypoglycémiant, l'incidence cumulée d'hypoglycémies (rapportées par les patients) à 52 semaines était de 4,9 % sous sitagliptine, contre 32 % sous glipizide, différence très significative. En revanche l'addition de la sita-

gliptine au glimépiride, associé ou non à la metformine, provoque un risque très majoré d'hypoglycémie, faisant perdre le bénéfice de la tolérance de la sitagliptine (sur 24 semaines, glimépiride et sitagliptine : 12 %, glimépiride et placebo : 2 %) [9].

La différence des variations de poids était de 2,5 kg à 52 semaines [IC95 % : 2,0-3,1] en défaveur du sulfamide hypoglycémiant.

Enfin, un plan de gestion de risque européen a été requis, intégrant notamment le suivi plus particulier des troubles gastro-intestinaux, infectieux, neurologiques, psychiatriques (dépression, idées

suicidaires, suicides), affections rhumatologiques et troubles cutanés.

Indication de la sitagliptine

L'indication de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) de mars 2007 porte sur les diabétiques de type 2 traités par metformine, régime et activité physique mal contrôlés. De même, si une glitazone était indiquée en monothérapie (intolérance ou contre-indication de la metformine), l'association de la sitagliptine est indiquée lorsque la monothérapie est en échec [11] (cf. Encadré).

Résumé des principales caractéristiques du produit, sitagliptine, Januvia® [d'après Réf. 11].

Indications thérapeutiques

- Chez les patients diabétiques de type 2, en association au régime alimentaire, à l'activité physique et à la metformine (éventuellement à une glitazone) lorsqu'une bithérapie médicamenteuse est nécessaire.

Données de pharmacodynamie

- La tolérance dans les essais cliniques était très bonne, proche de celle du placebo.
- Chez des sujets déjà traités par metformine, associer la sitagliptine permet un contrôle glycémique du même ordre que l'association d'un sulfamide hypoglycémiant, sans prise de poids et quasiment sans hypoglycémie.
- Les données à long terme devront compléter l'évaluation de la sitagliptine.

Posologie et mode d'administration

La posologie est de 100 mg une fois par jour, au cours ou en dehors des repas. Un oubli de prise peut être corrigé le jour même, à n'importe quel moment ; en revanche, pas de double dose le lendemain si l'on ne prend conscience de l'oubli qu'à ce moment. Les traitements associés (metformine en général, rarement glitazone) ne subissent pas d'adaptation des doses.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique du traitement n'est nécessaire au-dessus d'une clairance de la créatinine estimée à 50 ml/min. En dessous de 50 ml/min, les études sont en cours, l'utilisation de la sitagliptine n'est pas recommandée pour l'instant.

Insuffisants hépatiques

Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (absence d'études). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Sujets âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en fonction de l'âge. Au-delà de 75 ans, les données sont limitées, les études étant en cours, la prudence est donc requise.

Grossesse, allaitement, enfants de moins de 18 ans

La sitagliptine n'est pas recommandée en raison de l'absence de données (par manque d'études).

Avantages et limites, questions en suspens

La sitagliptine présente, dans l'état actuel des connaissances, une balance favorable entre son efficacité hypoglycémisante, comparable à celles des alternatives en bithérapie [12], après échec de la metformine, chez des sujets modérément déséquilibrés, et sa tolérance. Ses limites, outre les considérations économiques (le prix est en discussion en France), sont surtout les limites de son évaluation à ce jour :

- 1) les données à plus long terme sont attendues, d'autant que les classes des analogues des incréтины ou des inhibiteurs de la DPP-IV font espérer un effet plus durable que les traitements traditionnels ;
- 2) les données cliniques nécessitent aussi des essais de plus grande ampleur et de durée prolongée ;
- 3) la tolérance sur le long terme sera évaluée essentiellement dans le cadre de la pharmacovigilance ; un plan de gestion du risque sera mis en place. Aux États-Unis, où la sitagliptine est commercialisée depuis plusieurs mois, ont été rapportés par la pharmacovigilance de rares cas d'allergie grave, en revanche, il n'y a pas eu d'avertissement particulier sur le risque de pancréatite, comme pour l'exénatide, un agoniste du GLP-1 [13] ; des considérations théoriques sur le risque d'inhibition non spécifique de la DPP-IV ont fait craindre des propriétés immunosuppressives de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV dans son ensemble, sans substrat clinique à ce jour, hormis, sans que l'on sache actuellement s'il existe un lien, le léger sur-risque de pharyngite cité ci-dessus.

Note

Depuis la rédaction de cet article, une AMM européenne complémentaire a été délivrée à la sitagliptine par l'EMA (*European Medicines Agency*) [décision du 15 novembre 2007].

- En association à une sulfonylurée lorsque le régime, l'activité physique et une monothérapie par la sulfonylurée à la dose maximale tolérée ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique optimal, chez les diabétiques de type 2 chez lesquels la metformine n'est pas indiquée en raison de contre-indications ou d'intolérance.

- En association à une sulfonylurée et à la metformine lorsque le régime, l'activité physique et une bithérapie avec ces deux traitements ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique optimal.

Quelle place pour la sitagliptine dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ?

Quel est le besoin à ce jour dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ? Le Graal serait un traitement stoppant la dégradation de la fonction β , mais rien ne prouve que nous en disposerons bientôt. La prise en charge précoce, par le régime associé à l'activité physique, n'est pas remise en cause. La prise en charge tardive, par substitution hormonale d'une glande endocrine défaillante par l'insuline, ne sera pas non plus modifiée de sitôt. Entre ces deux périodes, la metformine, par son effet hypoglycémiant puissant, son effet pondéral favorable, sa tolérance (aux considérations de confort près), par son bénéfice cardiovasculaire possible, a bien sûr toute sa place. La sitagliptine, sous réserve des données à long terme d'une pharmacovigilance rassurante et de l'issue favorable des essais chez les sujets âgés et les insuffisants rénaux, partage l'essentiel de ces qualités. Selon l'importance qu'on leur accorde pour un patient donné, au moment du choix de la bithérapie, ce choix pourrait se porter sur l'association de cette molécule à la monothérapie antérieure devenue insuffisante pour un contrôle glycémique optimal.

Conflits d'intérêt

R. Roussel a reçu des bourses de recherche, bourses de déplacement en congrès ou des honoraires de conseil des laboratoires pharmaceutiques suivants : Lilly, GSK, Novartis, Novo-Nordisk, MSD, Sanofi-Aventis, Servier et Takeda.

Références

- [1] Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4612-9.
- [2] Mu J, Woods J, Zhou YP, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic β -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1695-704.
- [3] Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
- [4] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.
- [5] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-705.
- [6] Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28:1556-68.
- [7] Brazg R, Xu L, Dalla Man C, et al. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:186-93.
- [8] Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.
- [9] Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:733-45.
- [10] Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonyleurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
- [11] Haute Autorité de Santé. JANUVIA 100 mg. Rapport de la Commission de la Transparence, 2007. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4513_januvia.pdf.
- [12] Bloomgarden ZT, Inzucchi SE. New treatments for diabetes [Correspondence]. *N Engl J Med* 2007;356:2219-20.
- [13] Food and Drug Administration (FDA). Byetta® (exenatide). Information for Healthcare Professionals. October 16, 2007.